

【カボザンチニブ(カボメティクス錠)】に関する

公的分析の結果

二次治療

別添

[第 1.0 版 2021 年 9 月 17 日]

[第 2.0 版 2022 年 3 月 23 日]

【目次】

[略語表].....	3
A. 公的分析のシステマティックレビューで特定された 24 件の文献リスト	4
B. 間接比較の手法の検討	6
C. ネットワークメタアナリシス	9
D. 参考文献	13

【略語表】

略語	正式表記
DIC	Deviance information criterion
MCMC	Markov chain Monte Carlo
NMA	Network meta-analysis
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival

A. 公的分析のシステマティックレビューで特定された 24 件の文献リスト

<製造販売業者と公的分析がともに特定した 12 件の文献リスト>

1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):917-27.
2. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1814-23.
3. Motzer RJ, Escudier B, Powles T, Scheffold C, Choueiri TK. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2018;118(9):1176-8.
4. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-13.
5. Tomita Y, Fukasawa S, Shinohara N, Kitamura H, Oya M, Eto M, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup 3-year follow-up analysis from the Phase III CheckMate 025 study. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(6):506-14.
6. Fukasawa S, Shinohara N, Kitamura H, Oya M, Eto M, Tanabe K, et al. Nivolumab (NIVO) v everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (aRCC): 3-year follow-up in Japanese patients (pts) from Check-Mate 025. *INTERNATIONAL JOURNAL OF UROLOGY*. 2018;25:257.
7. Sharma P, Tykodi SS, Escudier B, Carducci M, Oudard S, Hammers HJ, et al. Three-year efficacy and safety update from the phase III checkmate 025 study of nivolumab (NIVO) v everolimus (EVE) in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *ONCOLOGY RESEARCH AND TREATMENT*. 2018;41:78.
8. Tomita Y, Fukasawa S, Shinohara N, Kitamura H, Oya M, Eto M, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from the CheckMate 025 study. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(7):639-46.
9. Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The*

Lancet Oncology. 2016;17(7):994-1003.

10. Motzer R, Tykodi S, Escudier B, Carducci M, Oudard S, Hammers H, et al. Long-Term Follow-Up of Nivolumab Versus Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC): The Phase 3 CheckMate 025 Trial. *Kidney Cancer*. 2020;4:S31-2.
11. Motzer RJ, Escudier B, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*. 2020;126(18):4156-67.
12. Motzer RJ, Tykodi SS, Escudier B, Oudard S, Hammers HJ, McDermott DF, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:617.

<製造販売業者が特定した文献以外で、公的分析が特定した 12 件の文献リスト>

13. Tannir N, Powles T, Motzer RJ, Rolland F, Gravis G, Staehler M, et al. Analysis of regional differences in the phase 3 METEOR study of cabozantinib (cabo) versus everolimus (eve) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *Annals of Oncology*. 2016;27.
14. Mainwaring P, Powles T, Escudier BJ, Tannir NM, Rini BI, Hammers HJ, et al. Overall survival (OS) in meteor, a randomised phase III trial of cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2017;13:109.
15. Powles T, Escudier B, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers HJ, et al. METEOR: results from the randomized phase 3 trial of cabozantinib versus everolimus in pts with advanced renal cell carcinoma (RCC). *BJU international Conference: 14th international kidney cancer symposium 2015*;116:19.
16. Schmidinger M, Motzer RJ, Powles T, Escudier B, Tannir NM, Mainwaring PN, et al. Overall survival results from the phase 3 trial of cabozantinib vs everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR). *European Journal of Cancer*. 2017;72:S187-S8.
17. Choueiri T, Escudier B, Powles T, Mainwaring P, Rini B, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Results of the randomized phase 3 METEOR trial. *European Journal of Cancer*. 2015;51:S708-S9.

18. Choueiri TK, Powles T, Escudier BJ, Tannir NM, Mainwaring P, Rini BI, et al. Overall survival (OS) in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib (Cabo) versus everolimus (Eve) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:4506.
19. Plimack ER, Motzer RJ, Escudier B, Sharma P, McDermott DF, George S, et al. Two-year efficacy and safety update from the phase III CheckMate 025 study of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *BJU INTERNATIONAL*. 2016;118:11-2.
20. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. CheckMate 025: a randomized, open-label, phase III study of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). *BJU international*. 2015;116(S5):17.
21. Shah R, Botteman M, Solem CT, Luo L, Doan J, Cella D, et al. A Quality-adjusted Time Without Symptoms or Toxicity (Q-TWiST) Analysis of Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC). *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(5):356-65 e1.
22. Sharma P, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. 3LBA CheckMate 025: a randomized, open-label, phase III study of nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *European Journal of Cancer*. 2015;51:S708.
23. Sharma P, Tykodi SS, Escudier B, Carducci M, Oudard S, Hammers HJ, et al. Three-Year Efficacy and Safety Update From the Phase III CheckMate 025 Study of Nivolumab Versus Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC). *Kidney Cancer*. 2018;2:S41-S2.
24. Grunwald V, Cella D, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, et al. Improvements in quality of life and overall survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab vs everolimus in the phase III CheckMate 025 study. *Oncology Research and Treatment*. 2016;39:265.

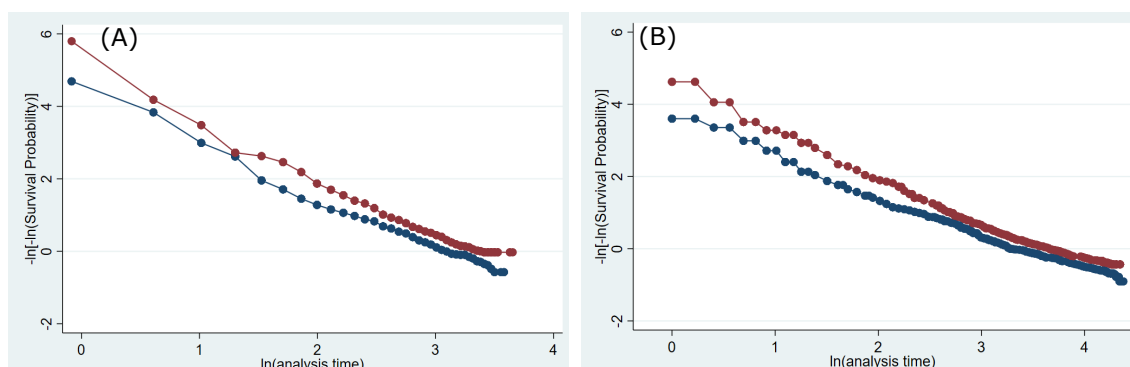
B. 間接比較の手法の検討

製造販売業者が行った間接比較は、ハザード比が時間に依存せず一定であることを仮定していることから、間接比較の手法の妥当性を検討するために、2つの試験のOS及びPFSについて比例ハザード性を検討した。比例ハザード性の検討には、各時点のイベント発生と打ち切りの推定が必要となる。METEOR試験に関しては、製造販売業者の報告書に記載の生存率の推定

(製造販売業者の報告書の別添, F 生存率の推定, p. 44-49)を用いた。CheckMate025 試験に関しては、報告されている Kaplan-Meier 曲線を WebPlotDigitizer[1]で読み込み、Guyot らの方法[2]でイベント発生と打ち切りを推定した。

比例ハザード性は、二重対数プロット、Schoenfeld 残差による検定、介入を共変量とした場合の時間変動型共変量について Stata16[3]を用いて検討し、これら 3 つの結果に基づき判断した。二重対数プロットでは、比例ハザード性が成立している場合、2 つのプロットは平行になるので、プロットの交差の有無について検討した。Schoenfeld 残差による検定では、帰無仮説は「比例ハザード性が成立している」となっており、Prob>chi2 値が 5%未満で帰無仮説を棄却できるとした。時間変動型共変量の検討では、Stata16 の tvc()オプションを用いて介入 (METEOR 試験ではカボザンチニブ、CheckMate025 試験ではニボルマブ)が時間とともに変動する共変量かどうか確認した。具体的には対象とする共変量のハザード比の推定値に対する $P > |z|$ 値が 5%未満の場合、時間依存項は有意で、比例ハザード性は否定されるとした。

OS の二重対数プロットを図 B-1 に示す。METEOR 試験及び CheckMate025 試験で二重対数プロットはほぼ平行になるため、比例ハザード性は支持された。



(A) METEOR 試験(赤丸:カボザンチニブ、青丸:エベロリムス)、(B) CheckMate025 試験(赤丸:ニボルマブ、青丸:エベロリムス)

図 B-1 OS の二重対数プロット

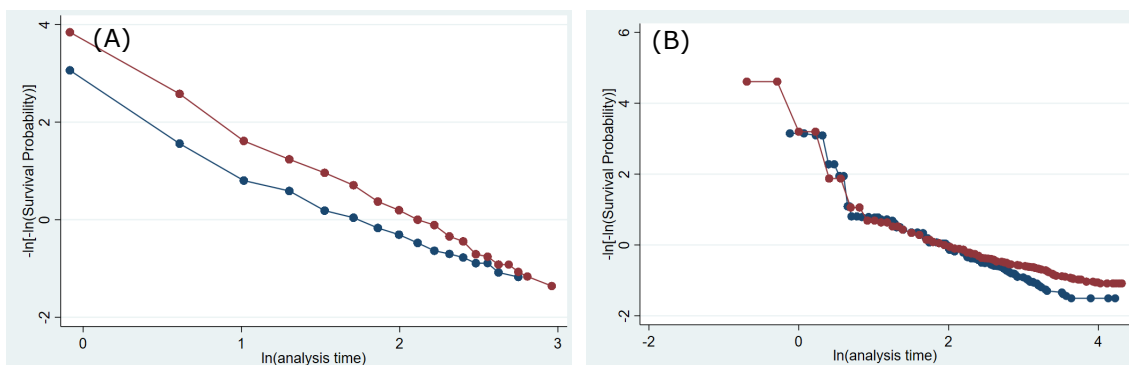
OS の Schoenfeld 残差による検定と時間変動型共変量について表 B-1 に示す。いずれの検討でも p 値が 5%未満にならなかったため、比例ハザード性が成立していることが示された。以上の検討から、OS における比例ハザード性は支持されると考えられる。

表 B-1 METEOR 試験と CheckMate025 試験の OS の Schoenfeld 残差による検定と時間変動型共変量について検討の結果

	METEOR 試験	CheckMate025 試験

Schoenfeld 残差による検定の Prob>chi2 値	0.6683	0.8488
介入を共変量とした場合の時間変動型共変量の P> z 値	0.381	0.214

PFS の二重対数プロットを図 B-2 に示す。METEOR 試験及び CheckMate025 試験で PFS の二重対数プロットは平行にならないため比例ハザード性を支持できなかった。



(A) METEOR 試験(赤丸:カボザンチニブ、青丸:エベロリムス)、(B) CheckMate025 試験(赤丸:ニボルマブ、青丸:エベロリムス)

図 B-2 PFS の二重対数プロット

PFS の Schoenfeld 残差による検定と時間変動型共変量について表 B-2 に示す。いずれの検討でも p 値が 5%未滿となり、比例ハザード性が成立しないことが示された。2 つの試験では二重対数プロットも平行ではないので、以上の 3 種の検討から、2 つの試験の PFS では比例ハザード性が成立していないと考えられる。

表 B-2 METEOR 試験と CheckMate025 試験の PFS の Schoenfeld 残差による検定と時間変動型共変量について検討の結果

	METEOR 試験	CheckMate025 試験
Schoenfeld 残差による検定の Prob>chi2 値	0.0028	0.0088
介入を共変量とした場合の	0.002	0.002

時間変動型共変量の P> z 値		
---------------------	--	--

C. ネットワークメタアナリシス

比例ハザード性を仮定しない間接比較として、パラメトリックなモデル及び Fractional polynomial モデルを用いたネットワークメタアナリシス (NMA)を検討した。再分析に用いた NMA の WinBUGS のコード[4]及び各モデルの MCMC の収束(Gelman-Rubin 統計量)について下記に示す。検討した NMA は、固定効果モデルのパラメトリックなモデル及び Fractional polynomial モデルで、パラメトリックなモデルは指数分布、対数正規分布、対数ロジスティック分布、ワイブル分布、ゴンペルツ分布の 5 つ、First-order fractional polynomial モデルは P1=-2, -1, -0.5, 0.5, 2, 3 の 6 つ、計 11 のモデルを検討した。なお fractional polynomial モデルの P1=0 は Weibull、P1=1 は Gompertz を表し、指数分布、対数正規、対数ロジスティックの 3 つに関しては、下記のコードに示す対数ハザード($\log(h[j])$)を書き換えて分析を行った。分析は WinBUGS ver 1.4.3 を用いて、burn-in は 50,000 回、サンプリング回数は 50,000 回とし、2 つの Chain を検討した。Gelman-Rubin 統計量は Chain 内と Chain 間の分散の大きさの違いで統計量が 1.1 から 1.05 程度になれば、MCMC が収束したものとみなせる[5]。再分析では、下記に示す WinBUGS のコード内の Alpha0 及び Alpha1 の Gelman-Rubin 統計量を検討し、Gelman-Rubin 統計量が 1 から大幅に変動するモデルはなく、検討した 11 のモデルすべてで収束していると判定した(表 C-1)。また、モデルは逸脱度情報量規準 (DIC)で評価し、DIC が最も低値になった P1=0.5 モデルを採用した(表 C-2)。

```
*****
#Fixed effects 1st order fractional polynomial model (e.g. Weibull (P1=0)
and Gompertz (P1=1))
model{
# *** PROGRAM STARTS
for (j in 1:N){
# LOOP THROUGH EVENTS

# time in months transformed according to power P1
timen[j]<-(time[j])
timen1[j]<-(equals(P1,0)*log(timen[j])+(1-
equals(P1,0))*pow(timen[j],P1) )

r[j]~dbin(p[j], z[j])
# likelihood according to eq.
p[j]<-1-exp(-h[j]*dt[j])
# hazard rate in each interval
```

standardized by unit of time

```
#Fixed effects model
# hazard over time according to FP
  log(h[j])<-Alpha[s[j],a[j],1]+Alpha[s[j],a[j],2]*timen1[j]
}

for (i in 1:ns){                                # LOOP THROUGH STUDIES
  for (k in 1:na[i]){                            # LOOP THROUGH ARMS
    Alpha[i,k,1]<-mu[i,1]+d[t[i,k],1]-d[t[i,1],1] # model for linear
predictor of alpha_0
    Alpha[i,k,2]<-mu[i,2]+d[t[i,k],2]-d[t[i,1],2] # model for linear
predictor of alpha_1
  }
}

#priors
for (i in 1:ns){                                # LOOP THROUGH STUDIES
  mu[i,1:2] ~ dnorm(mean[1:2],prec[,]) # vague priors for all trial
baselines
}
d[1,1]<-0                                         # alpha_0
treatment effect is zero for reference treatment
d[1,2]<-0                                         #
alpha_1 treatment effect is zero for reference treatment

for (k in 2:nt){                                # LOOP THROUGH
TREATMENTS
  d[k,1:2] ~ dnorm(mean[1:2],prec[,]) # vague priors for treatment
effects
}

#Output
for (m in 1:maxt){                              # create time
points for output
```

```

time1[m]<-(equals(P1,0)*log(m) + (1-equals(P1,0))*pow(m,P1) )
}

#Hazard ratios over time for all possible contrasts
for (c in 1:(nt-1)){
  for (k in (c+1):nt){
    for (m in 1:maxt){
      log(HR[c,k,m])<-(d[k,1]-d[c,1])+(d[k,2]-d[c,2])*time1[m]
    }
  }
}

# Provide estimates of survival probabilities over time by treatment
for (k in 1:nt){
  alpha0[k]<-mu[2,1]+d[k,1]      # alpha_0 by treatment using
baseline from study2
  alpha1[k]<-mu[2,2]+d[k,2]      # alpha_1 by treatment using
baseline from study2

  for (m in 1:maxt){
    log(HAZARD[k,m])<-alpha0[k]+alpha1[k]*time1[m] #hazard over
time by treatment
    CUM_H[k,m]<-sum(HAZARD[k,1:m]) # cumulative hazard
over time by treatment
    T[k,m]<-1-exp(-CUM_H[k,m])      # mortality over time by
treatment
    S[k,m]<-1-T[k,m]                # survival over time by
treatment
  }
}

#指数分布は上記 log(HR[c,k,m])式の中の Alpha[i,k,2]を 0 に書き換え

#対数正規の場合、上記 log(HR[c,k,m])の式を下記に書き換え

```

```

h[j]<-pow(2*3.1415926,-0.5)*exp(-pow((log(time[j])-
Alpha[s[j],a[j],1])/exp(Alpha[s[j],a[j],2]),2)*0.5)/(exp(Alpha[s[j],a[j],
2])*time[j]*phi(-(log(time[j])-
Alpha[s[j],a[j],1])/exp(Alpha[s[j],a[j],2])))

```

#対数ロジスティックの場合、上記 log(HR[c,k,m])の式を下記に書き換え

```

h[j]<-
(exp(Alpha[s[j],a[j],1])/exp(Alpha[s[j],a[j],2]))*pow(time[j]/exp(Alpha
[s[j],a[j],2]),
exp(Alpha[s[j],a[j],1])-
1)/(1+pow(time[j]/exp(Alpha[s[j],a[j],2]), exp(Alpha[s[j],a[j],1])))
*****

```

表 C-1 各モデルの Gelman-Rubin 統計量の変動幅

モデル	Alpha0			Alpha1		
	カボザン チニブ	スニチニ ブ	IPI+ NIVO	カボザン チニブ	スニチニ ブ	IPI+ NIVO
Exponential	0.9907- 1.031	0.9786- 1.023	0.9729- 1.05	0.9759- 1.045	0.9851- 1.025	0.9759- 1.011
Log-normal	0.9799- 1.041	0.9879- 1.017	0.6137- 1.116	0.921- 1.014	0.9713- 1.05	0.8924- 1.37
Log-logistic	0.9726- 1.012	0.9531- 1.043	0.972- 1.041	0.9806- 1.055	0.9682- 1.047	0.9844- 1.066
P1=-2	0.979- 1.015	0.9858- 1.029	0.9758- 1.036	0.9869- 1.031	0.9857- 1.065	0.9605- 1.066
P1=-1	0.9875- 1.075	0.9661- 1.012	0.9215- 1.016	0.9666- 1.051	0.9784- 1.008	0.9885- 1.026
P1=-0.5	0.9864- 1.022	0.9804- 1.065	0.9078- 1.059	0.9679- 1.031	0.9888- 1.159	0.9895- 1.041
Weibull (P1=0)	0.9901- 1.03	0.9738- 1.039	0.8957- 1.01	0.9883- 1.085	0.9711- 1.037	0.9833- 1.041
P1=0.5	0.9729- 1.037	0.9784- 1.183	0.9852- 1.023	0.9769- 1.027	0.9368- 1.015	0.8834- 1.034

Gompertz (P1=1)	0.9557- 1.012	0.956- 1.073	0.9816- 1.041	0.9733- 1.008	0.9953- 1.095	0.9758- 1.022
P1=2	0.9827- 1.035	0.9092- 1.014	0.982- 1.07	0.9925- 1.025	0.9925- 1.025	0.964- 1.063
P1=3	0.9754- 1.056	0.9698- 1.011	0.9839- 1.148	0.8999- 1.019	0.9841- 1.018	0.9374- 1.044

表 C-2 パラメトリック及び First-order fractional polynomial モデルの DIC

	Dbar	Dhat	pD	DIC
Exponential	391.563	387.558	4.005	395.569
Log-normal	227.606	221.716	5.89	233.496
Log-logistic	228.305	220.484	7.822	236.127
P1=-2	273.317	265.327	7.991	281.308
P1=-1	248.54	240.555	7.985	256.526
P1=-0.5	232.628	224.632	7.995	240.623
Weibull (P1=0)	217.856	209.874	7.982	225.839
P1=0.5	209.494	201.513	7.981	217.475
Gompertz (P1=1)	211.368	203.378	7.990	219.358
P1=2	1.683E+13	8.660E+12	8.171E+12	2.500E+13
P1=3	1.939E+13	1.282E+13	6.568E+12	2.596E+13

Dbar: the posterior mean of the deviance, Dhat: a point estimate of the deviance, $pD = Dbar - Dhat$, $DIC = Dbar + pD = Dhat + 2 * pD$.

D. 参考文献

1. Rohatgi A. WebPlotDigitizer 2020 [updated November 28, 2020. Version 4.4: [Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>].
2. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:9.

3. StataCorp. Stata Statistical Software. Release 16 ed: College Station, TX: StataCorp LLC.; 2019.
4. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen J, Sutton A. Network Meta-Analysis for Decision-Making, First Edition.: John Wiley & Sons Ltd.; 2018.
5. 伊庭幸人, 種村正美, 大森裕浩, 和合肇, 佐藤整尚, 高橋明彦. 統計科学のフロンティア 12 計算統計 II マルコフ連鎖モンテカルロ法とその周辺: 岩波書店; 2005.